Synthese der γ-Amino-α-oxy-buttersäure und ihres Trimethylderivates.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Bernhard Albert Goeddertz
aus Elberfeld.

Tag der Promotion: 29. Juli 1911.

Referenten:

Prof. Dr. **E. Fischer.**

Prof. Dr. **W. Nernst.**

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0138

Theoretischer Teil.

Nachdem das Serin als regelmäßiges Spaltungsprodukt der Proteine erkannt worden war[1], und nachdem auch andere Oxyaminosäuren, wie die Oxypyrrolidinkarbonsäure, bei der Hydrolyse einiger Proteine gefunden waren[2], wurde die Synthese von Oxyaminosäuren mit Eifer in Angriff genommen. Zunächst gelang es E. Fischer und H. Leuchs[3] durch die Synthese die Struktur des natürlichen, von Cramer[4] im Seidenleim entdeckten Serins zu ermitteln, indem sie die Streckersche Cyanhydrinreaktion auf Glycolaldehyd anwandten. Durch Reduktion mit Jodwasserstoff wurde aus Serin α-Alanin erhalten und hierdurch die aus der Synthese folgende Strukturformel $CH_2(OH).CH(NH_2).COOH$ bestätigt.

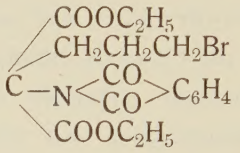
Das synthetische Isoserin gab bei der gleichen Reduktion β-Alanin, wodurch auch seine Struktur bewiesen war. Dieselben Forscher fanden, daß sich aus Aldol durch die Cyanhydrinreaktion leicht die α-Amino-γ-oxy-valeriansäure[5] gewinnen läßt und führten ferner die interessanten Synthesen

---

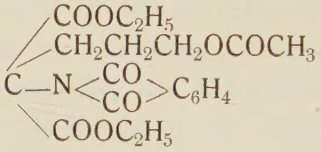
1. Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 222 (1902). 36, 473 (1902). 39, 156 (1903).
2. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 2660 (1902).
3. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 3787 (1902).
4. Journ. f. prakt. Chem. (1) 96, 76 (1865).
5. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 3797 (1902).

der Galaheptosaminsäure aus Galaktose und der Glucosaminsäuren aus d- und l-Arabinose aus.

Eine weitere Darstellungsweise für aliphatische Oxyaminosäuren fand Sörensen[6], die er zur Herstellung der α-Amino-δ-oxy-valeriansäure benutzte. Durch Einwirkung von Trimethylenbromid auf Phthalimidomalonäthylester erhielt er den γ-Brompropylphthalimidomalonäthylester:



der bei der Behandlung mit Kaliumacetat in das Acetat



übergeht. Schließlich wurde der Ester mit Natronlauge verseift und durch Abdampfen mit Salzsäure in Phthalsäure, Kohlensäure und α-Amino-δ-oxy-valeriansäure gespalten.

Ein anderes Malonesterderivat wurde von H. Leuchs[7] zur Synthese von zwei Oxypyrrolidinkarbonsäuren angewandt.

Eine neue Methode der Herstellung von α-Oxy-aminosäuren wurde von E. Fischer und G. Zemplèn gefunden und von ihnen zur Synthese der δ-Amino-α-oxy-valeriansäure und der ε-Amino-α-oxy-capronsäure benutzt[8]. Diese Forscher

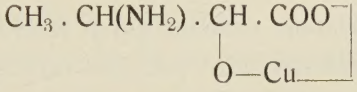
6. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, 452 (1905).
7. Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1937 (1905).
8. Ber. d. d. chem. Ges. 42, 4878 (1909).

fanden in der Wirkung des Calciumkarbonates auf die kochende, wässrige Lösung von α-Bromfettsäuren ein brauchbares Verfahren für den Austausch von Brom gegen Hydroxyl.

Nach dem gleichen Verfahren ist mir durch die Anwendung von Bariumkarbonat die Synthese der bisher nicht bekannten γ-Amino-α-oxy-buttersäure gelungen.

Von den Amino-oxy-buttersäuren sind bisher drei synthetisch erhalten worden. Die α-Amino-β-oxy-buttersäure gewann Egoroff[9], indem er Stickdioxyd auf Crotonsäureester in Petroläther einwirken ließ und den entstandenen Nitro-oxybuttersäureester mit Zinn und Salzsäure reduzierte. Bei der Reduktion dieser Oxyaminosäure mit Jodwasserstoff resultierte α-Aminobuttersäure, womit die Konstitution bewiesen war.

Die β-Amino-α-oxy-buttersäure erhielt Neuberg[10] aus α, β-Diaminobuttersäure; die Struktur dieser Oxyaminosäure wurde durch die Analyse des Kupfersalzes



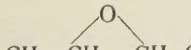
festgestellt[11].

Ferner wurde die α-Amino-γ-oxy-buttersäure von

---

9. Journ. russ. phys.-chem. Ges. 35, 466—82.

10. Biochem. Zeitschr. 1, 282—98.

11. Aus β-Methylglycidsäure  erhielt Melikow mit konz. Ammoniak bei 100° ebenfalls eine Oxyaminobuttersäure, deren Identität mit einer der vorstehenden Buttersäuren jedoch

E. Fischer und H. Blumenthal[12] auf folgendem Wege erhalten. Die Phenoxyäthylmalonsäure

$$C_6H_5O.CH_2.CH_2.CH.(COOH)_2$$

wird bromiert und durch Abspaltung von Kohlensäure in die α-Brom-, γ-Phenoxybuttersäure verwandelt. Hieraus entsteht durch Kochen mit wässrigem Ammoniak die entsprechende Aminosäure, welche durch Kochen mit starker Bromwasserstoffsäure in Phenol und α-Amino-γ-oxy-buttersäure gespalten wird.

Zur Synthese der neuen γ-Amino-α-oxy-buttersäure benutzt man am bequemsten als Ausgangsmaterial die γ-Phthalimido-α-brom-buttersäure, die zuerst von E. Fischer[13] erhalten wurde, deren Herstellung aber bequemer nach dem späteren, von S. Gabriel und J. Colman[14] beschriebenen Verfahren erfolgt. Diese Verbindung wird durch Kochen mit Calcium- oder Bariumkarbonat in die γ-Phthalimido-α-oxy-buttersäure

$$C_6H_4(CO)_2N.CH_2.CH_2.CHOH.COOH$$

umgewandelt. Daraus entsteht durch Kochen mit Salzsäure die schön kristallisierende γ-Amino-α-oxy-buttersäure,

$$NH_2CH_2.CH_2.CHOH.COOH$$

Diese unterscheidet sich von der isomeren α-Amino-γ-

---

nicht bewiesen werden konnte, da die Angaben über die Oxyaminobuttersäure von Melikow ganz unzureichend sind. Liebigs Ann. d. Chem. 234, 207 (1886).

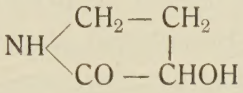
12. Ber. d. d. chem. Ges. 40, 109 (1907).

13. Ber. d. d. chem. Ges. 34, 2902 (1901).

14. Ber. d. d. chem. Ges. 41, 513 (1908), daselbst auch ältere Literatur.

oxy-buttersäure durch das Fehlen des süßen Geschmacks und die Unfähigkeit in heißer, wässriger Lösung gefälltes Kupferoxyd in größerer Menge zu lösen.

Ebenso wie die homologe δ-Amino-α-oxy-valeriansäure verwandelt sich die γ-Amino-α-oxybuttersäure beim Schmelzen unter Abgabe von Wasser in ein Anhydrid, das nach seinen Eigenschaften sehr wahrscheinlich ein Pyrolidonderivat ist und dem ich nach seiner Bildungsweise die Struktur



glaube zuschreiben zu dürfen.

Das gleiche Anhydrid bildet sich bei der Veresterung der Aminosäure, ein Umstand, den man bei der Trennung der durch Hydrolyse von Proteinen entstandenen Aminosäuren nach der Estermethode wird berücksichtigen müssen.

Zur weiteren Charakterisierung der Aminosäure wurde die Benzoylverbindung hergestellt.

Durch erschöpfende Methylierung mit Jodmethyl und Alkali wird die γ-Amino-α-oxy-buttersäure umgewandelt in ein stark basisches Produkt, das ich nach der Analyse des Chloraurates für das quaternäre Trimethylderivat, d. h. für das Betain halte.

Dieser letzte Versuch wurde ausgeführt, weil das Produkt vermutlich die Racemform des von Gulewitsch und Krimberg entdeckten Carnitins[15] ist, das im Fleischextrakt in bedeutender Menge vorkommt.

---

15. Zeitschr. f. physiol. Chem. 45, 326 (1905).

Es gelang Krimberg, das Carnitin auch aus frischem Muskelgewebe zu isolieren[16] und ferner die Konstitution der Base im wesentlichen aufzuklären. Er behandelte das Carnitin mit Jodwasserstoff[17] und wies die Identität des reduzierten Produktes mit dem von Willstätter synthetisch erhaltenen γ-Trimethylbutyrobetain[18] nach. Da nun die empirische Formel des Carnitins $C_7H_{15}NO_3$ ist, so konnte es sich nunmehr nur um α- oder β-oxy-γ-Trimethylbutyrobetain handeln. Diese Frage löste R. Engeland[19], der das Carnitin mit Calciumpermanganat oxydierte und das entstandene Produkt mit dem β-Homobetain identifizierte und so den Nachweis der α-Stellung der Oxygruppe führte.

Um die vollständige Synthese des natürlichen Carnitins durchzuführen, würde es noch nötig sein, die optisch-akt. γ-Amino-α-oxy-buttersäure der gleichen Methylierung zu unterziehen oder das synthetisch erhaltene, inaktive Carnitin in seine optischen Antipoden zu spalten. Leider sind sowohl die Versuche zur Spaltung der γ-Phthalimido-α-oxy-buttersäure und der γ-Benzoylamino-α-oxy-buttersäure mit Alkaloiden, als auch die Versuche zur Spaltung des freien Carnitins mit optisch-aktiven Säuren bisher ohne Erfolg gewesen. Obwohl mehrmals kristallisierte Produkte erhalten wurden, erwiesen sich die Präparate nach der Abspaltung des Alkaloides bezw. der optisch-aktiven Säure als inaktiv.

Leider reichen unsere Kenntnisse in der Betainreihe nicht weit. Das gewöhnliche Betain, das Trigonellin und

16. Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 416 (1906).
17. Zeitschr. f. physiol. Chem. 53, 514 (1907).
18. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 617 (1902).
19. Ber. d. d. chem. Ges. 42, 2457 (1909).

das Stachydrin sind im Pflanzenreich aufgefunden worden[20]. Auf synthetischem Wege wurde von den wichtigeren Betainen das gewöhnliche Betain von Liebreich[21] und das Trimethylpropiobetain und das Trimethylbutyrobetain von Willstätter[22] erhalten. Die Entdeckung des Carnitins zeitigte die Synthese einiger neuer Betaine, und zwar stellte A. Rollett[23] das β-Trimethyl-α-lacto-betain und das γ-Trimethyl-β-oxy-butyro-betain synthetisch her. Dieses letzte Produkt wurde gleichzeitig von R. Engeland[24] erhalten, der auch das Chloraurat des γ-Trimethyl-β-oxy-butyrobetains mit dem Chloraurat des razemisierten Carnitins verglich und dabei feststellte, daß die beiden Körper nicht identisch sind. Hierdurch wird die Annahme, daß das Carnitin ein α-Oxy-γ-trimethylbutyrobetain ist, weiterhin bestätigt.

Die Frage der Bedeutung der Betaine als Stoffwechselprodukte ist besonders von Ackermann und Kutscher behandelt worden. Diese Forscher halten die Betaine bei warmblütigen Tieren für pathologische Stoffwechselprodukte und schließen dies aus folgendem. Die Betaine sind in der Pflanzenwelt weit verbreitet, während sie in der Tierwelt nur bei einigen kaltblütigen Tieren in größerer Menge vorkommen[25]. Bei diesen Tieren treten jedoch, wie bei den Pflanzen, die Oxydationserscheinungen stark zurück, welche

---

20. Literaturangabe über pflanzl. Betaine s. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 46 (1906).

21. Ber. d. d. chem. Ges. 2, 12 (1869).

22. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 617 (1902).

23. Zeitschr. f. physiol. Chem. 68, 1; 69, 60 (1910).

24. Ber. d. d. chem. Ges. 43, 2705 (1910).

25. Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 268 (1910).

die Hauptquelle der Körperwärme und der Bewegungsenergie bilden. Es gelang nun Ackermann, aus dem Harn eines mit Phosphor vergifteten Hundes[26] γ-Trimethylbutyrobetain zu isolieren. Durch die Phosphorvergiftung wird die Leber, welche als ein Hauptwärmeherd des Körpers gilt, stark geschädigt. Die Aminosäuren werden nicht mehr völlig zerstört, sondern treten teilweise stärker methyliert im Harn auf.

Wie Ackermann ferner nachgewiesen hat, entsteht durch Fäulnis der stets als integrierendes Spaltungsprodukt der Proteine vorkommenden Glutaminsäure die γ-Aminobuttersäure[27], deren Trimethylderivat mit der aus faulem Pferdefleisch gewonnenen Briegerschen Base identisch ist[28]. Hierdurch ist die Bildung des Carnitins erklärt, denn dieses ist als α-Oxy-γ-butyrobetain nur das erste Oxydationsprodukt des γ-Butyrobetains und zeigt uns, in welcher Weise der tierische Organismus den weiteren Abbau dieses Körpers wahrscheinlich vornimmt.

26. Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 266 (1910).
27. Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 279 (1910).
28. Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 282 (1910).

Experimenteller Teil.

γ-Phthalimido-α-oxy-buttersäure.

$C_6H_4(CO)_2N.CH_2.CH_2.CHOH.COOH.$

Für die Bereitung der Oxysäure wurde die γ-Phthalimido-α-brombuttersäure benutzt. Die wässrige Lösung wurde zuerst mit Calciumkarbonat gekocht; aber später habe ich gefunden, daß die Operation mit Bariumkarbonat bequemer ist, weil die freie Säure aus dem Bariumsalz leichter isoliert werden kann. Trotzdem scheint es nicht überflüssig, auch das erste Verfahren zu beschreiben.

Calciumsalz. 10 g γ-Phthalimido-α-brombuttersäure werden in 1,5 l kochendem Wasser suspendiert und 10 g gefälltes Calciumkarbonat in mehreren Portionen eingetragen. Nachdem die Säure unter starker Gasentwicklung in Lösung gegangen ist, wird noch 15 Minuten gekocht und vom überschüssigen Calciumkarbonat abfiltriert. Verdampft man dann die Flüssigkeit unter 15—20 mm Druck auf etwa 150 ccm, so scheidet sich das Calciumsalz krystallinisch aus. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° betrug seine Menge 8,1 g oder 78 % der Theorie. Die Mutterlauge gab beim wochenlangen Stehen in der Kälte noch 0,6 g. Zur Reinigung wurde das Salz in der 15fachen Menge kochendem Wasser gelöst. Bei 0° scheidet es sich daraus nach längerem Stehen größtenteils in farblosen Drusen ab, die aus mikroskopischen, un-

regelmäßigen Prismen bestehen. Es enthält Kristallwasser, und zwar entspricht der Gewichtsverlust, den das lufttrockene Präparat bei 100° über Phosphorpentoxyd unter 20 mm Druck in einigen Stunden erlitt, 6 Mol. H_2O.

0,5863 g Subst.: 0,0988 g H_2O.

0,2270 g Subst.: 0,0385 g H_2O.

Für $(C_{12}H_{10}O_5N)_2Ca + 6H_2O$ (644,37):

Ber.: H_2O 16,78.

Gef.: H_2O 16,85, 16,96.

Das trockene Salz gab folgende Zahlen:

0,2205 g Subst.: 0,4351 g CO_2, 0,0775 g H_2O.

0,1852 g Subst.: 8,7 ccm N über 33proz. Kalilauge (19°, 753,6 mm).

0,2500 g Subst.: 0,0264 g CaO.

Für $(C_{12}H_{10}O_5N)_2Ca$ (536,27):

Ber.: C 53,70; H 3,76; N 5,23; Ca 7,48.

Gef.: C 53,82; H 3,93; N 5,38; Ca 7,55.

Das Salz zersetzt sich bei höherer Temperatur, ohne zu schmelzen. Es schmeckt bitter und ist in den indifferenten, organischen Lösungsmitteln schwer oder garnicht löslich.

Bariumsalz. 10 g γ-Phthalimido-α-brombuttersäure werden in 500 ccm kochendem Wasser suspendiert und mit 16 g gefälltem Bariumcarbonat allmählich versetzt.

Die Säure geht ebenfalls unter starkem Schäumen rasch in Lösung. Nachdem die Flüssigkeit dann noch 20 Minuten gekocht ist, wird sie filtriert und unter 15—20 mm bis auf etwa 60 ccm eingeengt. Hierbei fällt das Bariumsalz schon kristallinisch aus. Nach mehrstündigem Stehen in Eis betrug seine Menge 9,5 g oder 80% der Theorie. Die Mutterlauge gab nach langem Stehen in der Kälte noch 0,6 g. Zur

Analyse wurde das Salz ebenfalls aus heißem Wasser umkristallisiert und bildete dann ein mikrokristallinisches, farbloses Pulver. Das lufttrockene Salz scheint ebenfalls 6 Mol. Kristallwasser zu enthalten.

0,1506 g Subst. verloren über Phosphorpentoxyd bei 100° unter 20 mm 0,0221 g H_2O.

0,1949 g Subst. verloren 0,0286 g H_2O.

Für $(C_{12}H_{10}O_5N)_2Ba + 6H_2O$ (741,65):

Ber.: H_2O 14,58.

Gef.: H_2O 14,68, 14,67.

Das trockene Salz gab folgende Zahlen:

0,1920 g Subst.: 0,0702 g $BaSO_4$.

$(C_{12}H_{10}O_5N)_2Ba$ (633,55).

Ber.: Ba 21,68.

Gef.: Ba 21,52.

Das trockne Salz nimmt an der Luft langsam wieder etwas Wasser auf.

Um aus dem Calciumsalz die freie Säure herzustellen, löst man es in der berechneten Menge 2 n-Salzsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbade. Beim Abkühlen der Flüssigkeit und Reiben der Glaswand beginnt bald die Kristallisation der γ-Phthalimido-α-oxybuttersäure. Die Abscheidung erfolgt aber unvollkommen.

Deshalb ist die Darstellung aus dem Bariumsalz vorzuziehen. Zu diesem Zweck löst man 10 g wasserhaltigen Salzes in 50 ccm heißem Wasser, fällt das Barium durch einen geringen Ueberschuß von verdünnter Schwefelsäure und filtriert dann in der Hitze. Beim Abkühlen der Lösung fällt der größte Teil der Phthalimido-oxybuttersäure in langen, farblosen Nadeln. Durch Einengen der Mutterlauge unter

vermindertem Druck wird eine zweite, nicht ganz so reine Kristallisation erhalten. Durch Umkristallisieren aus der dreifachen Menge heißem Wasser unter Zusatz von wenig Tierkohle wird das Produkt ganz farblos gewonnen. Die Ausbeute an reinem Präparat betrug ungefähr 80 % der Theorie.

Die an der Luft getrocknete Säure enthielt 1 Mol. Kristallwasser, das unter vermindertem Druck bei 100° über Phosphorpentoxyd entwich.

0,2249 g Subst.: 0,0151 g H_2O.
0,2307 g Subst.: 0,0158 g H_2O.
0,5406 g Subst.: 0,0369 g H_2O.

Für $C_{12}H_{11}O_5 + 1H_2O$ (267,12).
Ber.: H_2O 6,74.
Gef.: H_2O 6,71, 6,85, 6,83.

Die getrocknete Säure gab folgende Zahlen:
0,2149 g Subst.: 0,4552 g CO_2, 0,0846 g H_2O.
0,1810 g Subst.: 0,3842 g CO_2, 0,0717 g H_2O.
0,2074 g Subst.: 10,1 ccm N über 33 prozentiger Kalilauge (21°, 767,4 mm).
0,1724 g Subst.: 8,5 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (18°, 742 mm).

Für $C_{12}H_{11}O_5N$ (249,10):
Ber.: C 57,81; H 4,45; N 5,62.
Gef.: C 57,77, 57,89; H 4,41, 4,43; N 5,62, 5,57.

Die wasserhaltige Säure schmilzt gegen 100° unter Freiwerden des Wassers. Das trockne Präparat schmolz bei 144—145° (korr.) zu einer farblosen Flüssigkeit. Die Säure schmeckt schwach sauer und stark bitter. Sie löst sich leicht in heißem Wasser (etwa der doppelten Menge), ferner leicht

in Alkohol, Aceton, Chloroform, dagegen schwer in Aether und kaltem Benzol.

γ-Amino-α-oxy-buttersäure,

$NH_2.CH_2.CH_2.CHOH.COOH.$

Die Hydrolyse der Phthalyl-Verbindung wird am besten mit starker Salzsäure ausgeführt. Um ein aschefreies Präparat zu erhalten, ist es ratsam, die Operation in einem Platinkolben vorzunehmen. Die Phthalyl-Verbindung wurde mit der 30fachen Menge 25prozentiger Salzsäure 12 Stunden im stark kochenden Wasserbade unter zeitweisem Ersatz der verdampfenden Salzsäure erhitzt. Nach guter Abkühlung wird die auskristallisierte Phthalsäure abfiltriert, dann die Mutterlauge in einer Platinschale stark eingeengt und nach abermaligem Abkühlen die Phthalsäure wieder entfernt. Schließlich wird das Filtrat von neuem auf dem Wasserbade stark eingedampft, der Rest der Phthalsäure mehrmals ausgeäthert und endlich die salzsaure Lösung auf dem Wasserbade zum Sirup konzentriert.

Um den noch anhaftenden Rest der Salzsäure zu entfernen, ist es ratsam, noch mehrmals mit Wasser einzudampfen. Der schließlich zurückbleibende, schwach gelb gefärbte Sirup erstarrt beim Aufbewahren im Vacuumexsiccator zu einer fast farblosen, faserigen Kristallmasse. Will man dieses Hydrochlorid umkristallisieren, so löst man es rasch in nicht zu viel warmem Alkohol und versetzt nach dem Abkühlen mit Essigester bis zur bleibenden Trübung.

Das Salz scheidet sich dann in farblosen, manchmal

wetzsteinförmigen Kristallen ab, die nach dem Trocknen unter 20 mm Druck folgende Zahlen gaben:

0,1670 g Subst.: 0,1902 g CO_2; 0,0996 g H_2O.

0,1504 g Subst.: 11,75 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (17°, 744,9 mm).

0,1901 g Subst.: 0,1749 g AgCl.

Für $C_4H_9O_3N$, HCl (155,55):

Ber.: C 30,86; H 6,48; N 9,01; Cl 22,80.

Gef.: C 31,06; H 6,67; N 8,91; Cl 22,76

Das Chloroplatinat kristallisiert aus warmem Alkohol beim Abkühlen in orangefarbenen, sehr kleinen Blättchen.

Zur Gewinnung der freien γ-Amino-α-oxy-buttersäure ist die vollständige Reinigung des Hydrochlorids überflüssig. Man löst vielmehr den von Phthalsäure völlig befreiten Sirup in Wasser, entfernt das Chlor quantitativ mit Silberoxyd und verdampft das Filtrat unter vermindertem Druck zum Sirup. Dieser wird durch Verreiben mit Alkohol in der Siedehitze völlig zur Kristallisation gebracht. 7 g Phthalylverbindung gaben 2,4 g Aminosäure oder 77% der Theorie. Zur Analyse wurde die Aminosäure in wenig Wasser gelöst, mit einer geringen Menge Tierkohle aufgekocht, das Filtrat wieder verdampft und durch Behandlung mit Alkohol in der Wärme wieder zur Kristallisation gebracht. Das Präparat wurde im Vacuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet und verlor dann bei 100° unter 15 mm nicht mehr an Gewicht.

0,1965 g Subst.: 0,2913 g CO_2; 0,1305 g H_2O.

0,1683 g Subst.: 16,95 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (18°, 758,5 mm).

Für $C_4H_9O_3N$ (119,08):
Ber.: C 40,31; H 7,62; N 11,77.
Gef.: C 40,43; H 7,43; N 11,66.

Die Aminosäure schmilzt im Capillarrohr nach vorherigem Sintern gegen 191—192° (korr.) zu einer gelbbraunen Flüssigkeit und geht dann unter Aufschäumen allmählich in das Oxy-pyrrolidon über. Sie löst sich äußerst leicht in Wasser und kristallisiert beim Verdunsten der wässrigen Lösung in farblosen, ziemlich großen Prismen. Die Aminosäure ist sehr schwer löslich in kaltem Alkohol, selbst in siedendem Alkohol löst sie sich noch recht schwer, in Aether ist sie unlöslich. Sie hat keinen ausgesprochenen Geschmack und reagiert auf Lackmus schwach sauer.

Die Aminosäure wird weder in wässriger, noch in schwefelsaurer Lösung bei mäßiger Konzentration von Phosphorwolframsäure gefällt.

Die wässrige Lösung nimmt beim 10 Minuten langen Kochen mit gefälltem Kupferoxyd nur sehr geringe Mengen des Metalles auf, und aus dem ganz schwach blau gefärbtem Filtrat konnte nur die freie Aminosäure isoliert werden.

β-Oxy-α-pyrrolidon.

Es wird am bequemsten durch Schmelzen der γ-Amino-α-oxy-buttersäure gewonnen. Der Vorgang verläuft aber nicht glatt, denn es findet gleichzeitig Bräunung statt; zu langes Erhitzen ist deshalb schädlich. Am besten hat sich folgendes Verfahren bewährt:

1 g Aminosäure wird im Reagensglas im Oelbad auf 210° erhitzt. Die Masse schmilzt unter Aufschäumen. Nach

etwa 5 Minuten ist das Schäumen nahezu beendet; man erhitzt dann noch einige Minuten weiter und läßt erkalten, wobei die braune Schmelze allmählich kristallinisch erstarrt. Die Masse wird nun mehrmals mit je 10 ccm Essigester ausgekocht. Werden die vereinigten Auszüge eingeengt und die Lösung dann auf 0° abgekühlt, so scheidet sich das β-Oxy-α-pyrrolidon in farblosen Kristallen ab, die wie dünne Blättchen aussehen. Die Ausbeute betrug 0,4—0,5 g.

Der in Essigester unlösliche Teil ist dunkel gefärbt und wurde nicht weiter untersucht. Für die Analyse wurde das Oxy-pyrrolidon im Vacuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,1523 g Subst.: 0,2643 g CO_2; 0,0945 g H_2O.

0,1505 g Subst.: 18,3 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (23°, 756,9 mm).

Für $C_4H_7O_2N$ (101,07):

Ber.: C 47,49; H 6,98; N 13,86.

Gef.: C 47,33; H 6,94; N 13,73.

Das Oxy-pyrrolidon schmilzt nach vorhergehendem Sintern bei 85° (korr.) zu einer farblosen Flüssigkeit. Es löst sich sehr leicht in Wasser und schmeckt schwach süßlich bitter. In Alkohol, Aceton und Chloroform ist es leicht, in Aether ziemlich schwer und in Petrolaether sehr schwer löslich.

Aehnlich dem einfachen Pyrrolidon bildet es eine kristallisierte Quecksilberverbindung. Für ihre Bereitung kocht man die mäßig konzentrierte, wässrige Lösung des Oxypyrrolidons 10 Minuten mit frisch gefälltem Quecksilberoxyd. Beim Verdampfen der heiß filtrierten Flüssigkeit auf

dem Wasserbade scheiden sich kurze, farblose Prismen ab, die zu kugeligen Aggregaten verwachsen sind.

Die mäßig konzentrierte, wässrige Lösung des Oxy-pyrrolidons wird durch Phosphorwolframsäure nicht gefällt.

Beim längeren Kochen mit 25prozentiger Salzsäure wird das Oxy-pyrrolidon wenigstens teilweise in die Aminosäure zurückverwandelt. Ich habe diese aus der Flüssigkeit isoliert, kann aber über die Ausbeute keine Angaben machen, da der Versuch nur in kleinem Maßstabe ausgeführt wurde.

Bildung des β-Oxy-α-pyrrolidons bei der Veresterung der γ-Amino-α-oxy-buttersäure.

Suspendiert man 1 g γ-Amino-α-oxy-buttersäure in 10 ccm trocknem Methylalkohol und leitet unter Kühlung Salzsäure ein, so findet bald Lösung statt. Um die Veresterung zu vervollständigen, wurde die gesättigte, salzsaure Lösung nach einstündigem Stehen unter vermindertem Druck verdampft und der zurückbleibende Sirup nochmals in der gleichen Weise mit Methylalkohol und Salzsäure behandelt. Der nun beim Verdampfen unter geringem Druck zurückbleibende Sirup wurde zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure mit trocknem Methylalkohol unter vermindertem Druck eingedampft und schließlich im Vacuumexsiccator über Phosphorpentoxyd und Natronkalk aufbewahrt, wobei eine äußerst leicht lösliche Kristallmasse entstand. Ich vermute, daß die Kristalle, zum Teil wenigstens, das Hydrochlorid des Esters waren.

Die Masse wurde in Wasser gelöst, das Chlor quanti-

tativ mit Silberoxyd entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck zum Sirup verdampft. Dieser erstarrte bald und gab bei der Extraktion mit Essigester reines β-Oxy α-pyrrolidon.

Zur Analyse wurde das Präparat im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,1473 g Subst.: 0,2555 g CO_2; 0,0909 g H_2O.

0,1421 g Subst.: 17,3 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (23°, 754,9 mm).

Für $C_4H_7O_2N$ (101,07).

Ber.: C 47,49; H 6,98; N 13,86.

Gef.: C 47,31; H 6,91; N 13,71.

γ-Benzoylamino-α-oxy-buttersäure,

$C_6H_5CONH.CH_2.CH_2.CHOH.COOH$.

6 g Aminosäure werden in 60 ccm n-Natronlauge gelöst, in einer Schüttelflasche mit 60 ccm Wasser und 20 g Natriumbicarbonat versetzt und dann mit 21 g Benzoylchlorid geschüttelt, das in 8 Portionen nach je einer Stunde zugegeben wurde. Nachdem alles Benzoylchlorid eingetragen war, wurde noch über Nacht geschüttelt, dann vom überschüssigen Bikarbonat abfiltriert und das Filtrat mit Salzsäure in geringem Ueberschuß angesäuert. Die ausgeschiedene Benzoesäure wurde nach halbstündigem Stehen in Eis abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand mehrmals mit Wasser eingedampft, um etwas überschüssige Salzsäure zu entfernen, und dann viermal

mit je 50 ccm heißem Essigester extrahiert. Die vereinigten Auszüge hinterließen beim Eindampfen unter geringem Druck einen gelblichen Sirup, der in der etwa 10fachen Menge warmem Wasser gelöst und dann im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure langsam eingedunstet wurde. Hierbei scheidet sich die Benzoylverbindung kristallinisch ab. Nach einiger Zeit wurde die etwas ölige Kristallmasse abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen mehrmals mit Ligroin ausgekocht. Die zurückbleibende trockene Benzoylverbindung wurde durch langsames Eindunsten der wässrigen Lösung umkristallisiert und bildete dann farblose, zugespitzte Nadeln, die meist zu kugeligen Aggregaten verwachsen sind. Die Ausbeute an reinem Präparat betrug 6,1 g oder 54 % der Theorie.

Zur Analyse wurde nochmals in derselben Weise umgelöst. Die lufttrockene Verbindung verlor unter vermindertem Druck bei 78° über Phosphorpentoxyd nur wenig an Gewicht.

Die bis zur Konstanz getrocknete Säure gab folgende Zahlen:

0,1786 g Subst.: 0,3879 g CO_2; 0,0985 g H_2O.

0,2529 g Subst.: 13,8 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (20°, 761 mm).

Für $C_{11}H_{13}O_4N$ (223,11).

Ber.: C 59,16; H 5,87; N 6,28.

Gef.: C 59,23; H 6,17; N 6,27.

Die Säure schmilzt im Kapillarrohr nach vorherigem Sintern bei 135—136° (korr.); sie schmeckt sauer und bitter. Das Präparat ist leicht löslich in heißem Wasser, ferner leicht

in heißem Alkohol und Essigester, schwerer in Aceton, Chloroform und Aether und fast unlöslich in Petrolaether.

Erschöpfende Methylierung der γ-Amino-α-oxy-buttersäure.

Das Verfahren von P. Grieß[1], das auch R. Willstätter für die Bereitung der γ-Trimethylaminobuttersäure[2] benutzte, erwies sich als geeignet. 1 g γ-Amino-α-oxy-buttersäure wurde in etwas weniger als der für 3 Mol. berechneten Menge starker Kalilauge gelöst, mit 3 Mol. Jodmethyl (3,6 g) und mit soviel Methylalkohol versetzt, daß völlige Lösung erfolgte. Die Mischung erwärmte sich von selbst und zeigte ganz schwachen Geruch nach Aminbasen.

Als die Lösung nach längerem Stehen schwach sauer geworden war, wurde von neuem Alkali in geringem Ueberschuß zugesetzt, bis die alkalische Reaktion blieb. Nun wurde neutralisiert, unter stark vermindertem Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, zur Entfernung des Jods mit einem Ueberschuß von Silbersulfat geschüttelt, das Filtrat wiederum unter geringem Druck verdampft und der Rückstand mehrmals mit warmem 80prozentigen Alkohol ausgelaugt. Beim Verdampfen der alkoholischen Lösung blieb ein Sirup, der beim längeren Stehen im Vacuumexsiccator teilweise kristallisierte. Er enthielt γ-Trimethylamino-α-oxy-buttersäure als Sulfat und löste sich äußerst leicht in Wasser. Die wässrige Lösung gab auch bei Gegenwart von freier Mineralsäure mit Phosphorwolfram-

1. Ber. d. d. chem. Ges. 6. 586 (1873).
2. Ber. d. d. chem. Ges. 35, 617 (1902).

säure einen farblosen, kristallinischen Niederschlag, der aus heißem Wasser in feinen, meist büschel- oder fächerartig verwachsenen Nädelchen kristallisierte.

Für die Analyse wurde das Chloraurat benutzt. Es fällt aus der konzentrierten, wässrigen, mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuerten Lösung des Sirups durch nicht zu verdünnte Goldchloridlösung als schön gelber, kristallinischer Niederschlag. Zur Reinigung wurde aus warmem Wasser unter Zusatz von sehr wenig Salzsäure umgelöst. Das Salz bildet dann gelbe, häufig lanzettförmig ausgebildete und zu Büscheln vereinigte Nadeln. Zur Analyse wurde nochmals aus der dreifachen Menge warmem Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure kristallisiert und dann im Vacuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das Präparat verlor unter 20 mm Druck bei 78° nicht mehr an Gewicht.

0,1815 g Subst.: 0,0714 g Au.

0,1932 g Subst.: 0,1174 g CO_2; 0,0545 g H_2O.

0,1497 g Subst.: 3,65 ccm N über 33prozentiger Kalilauge (17°, 736 mm).

0,2261 g Subst.: 0,2614 g AgCl.

Für $C_7H_{15}O_3N$, $HAuCl_4$ (501,18).

Ber.: C 16,76; H 3,22; N 2,80; Cl 28,30; Au 39,35.

Gef.: C 16,57; H 3,16; N 2,75; Cl 28,60; Au 39,34.

Das Chloraurat hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Im Capillarrohr fängt es gegen 162° an zu sintern und schmilzt erst zwischen 175 und 176° (korr.) zu einer klaren, orangeroten Flüssigkeit. Der Schmelzpunkt liegt also erheblich höher als bei dem Salz des natürlichen optisch-aktiven Carnitins.

Wird das Chloraurat in wässriger Lösung durch Schwefelwasserstoff zersetzt und das Filtrat unter geringem Druck verdampft, so bleibt das Hydrochlorid als Sirup zurück, der beim längeren Stehen im Vacuumexsiccator über Phosphorpentoxyd kristallinisch erstarrt.

Ich habe daraus noch das Chloroplatinat hergestellt. Es ist in Wasser äußerst leicht löslich und wird daraus durch Alkohol zunächst als Sirup gefällt. Wenn genügend viel Alkohol angewandt ist, kristallisiert der Sirup allmählich und bildet dann äußerst feine, mikroskopische Nädelchen. Aus der verdünnten Lösung fallen beim längeren Stehen manchmal ziemlich lange, aber ebenfalls sehr dünne Nadeln aus. Das Salz ist in absolutem Alkohol nicht löslich. Nachdem es bei 78° unter 15 mm Druck getrocknet war, schmolz es nicht ganz konstant im Capillarrohr nach vorherigem starkem Sintern gegen 216° (korr.) unter Zersetzung, was mit den Angaben über den Schmelzpunkt des Carnitin-chloroplatinats im wesentlichen übereinstimmt[3].

Versuche zur Spaltung der γ-Amino-α-oxy-buttersäure und ihres Trimethylderivates in die optisch-akt. Komponenten.

Um die γ-Amino-α-oxy-buttersäure zu spalten, wurde zunächst die γ-Phthalimido-α-oxy-buttersäure mit den berechneten Mengen der Alkaloide Brucin, Chinin, Chinidin, Cinchonin, Strychnin und Morphin in Wasser oder Alkohol verschiedener Konzentration heiß gelöst und die Lösungen

3. Gulewitsch und Krimberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 45, 328 (1905).

bis zur beginnenden Trübung konzentriert. Chinin und Chinidin gaben aus wässriger Lösung kristallisierte Alkaloidsalze, die jedoch nach dem Abspalten der Alkaloide optisch inaktive Präparate lieferten. Die Salze der anderen Alkaloide blieben selbst nach langem Stehen sirupös.

Dann wurde die γ-Benzoylamino-α-oxy-buttersäure mit obigen Alkaloiden und Lösungsmitteln behandelt, wobei mit Cinchonin aus wässriger Lösung ein kristallisiertes Alkaloidsalz erhalten wurde, das jedoch nach dem Abspalten des Alkaloides keine optisch-akt. Substanz lieferte. Die anderen Alkaloidsalze zeigten keine Neigung zur Kristallisation.

Aus der γ-Phthalimido-α-brom-buttersäure wurde mit Cinchonin aus Alkohol ein kristallisiertes Alkaloidsalz gewonnen, das aber nach dem Abspalten des Alkaloides ebenfalls ein inaktives Präparat lieferte.

Zur Spaltung des Trimethylderivates wurde dessen Chloraurat mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das entstandene salzsaure Salz der Base in schwefelsaurer Lösung mit Silberoxyd quantitativ vom Chlor und darauf mit Barythydratlösung quantitativ von Schwefelsäure befreit.

Das so gewonnene freie Betain wurde mit optisch-akt. Säuren gekuppelt. Das saure und das neutrale weinsaure Salz waren selbst beim monatelangen Stehen nicht zur Kristallisation zu bringen; dagegen kristallisierten die Salze des Betains mit der Kampfersulfonsäure und der Bromkampfersulfonsäure. Es gelang jedoch nur beim Kampfersulfonat die gebildeten Kristalle völlig von dem anhaftenden Sirup durch Behandlung mit Aether-Alkohol (gleiche Teile) zu trennen und durch Lösen in abs. Alkohol und vorsichtiges Fällen mit Aether umzukristallisieren. Aus dem reinen

Kampfersulfonat wurde die Base mit Goldchlorid gefällt; nach dem Umkristallisieren und Zerlegen des Goldsalzes mit Schwefelwasserstoff erwies sich die salzsaure Lösung ebenfalls als optisch inaktiv. Auch das Bromkampfersulfonat, bei dem wegen des geringen Löslichkeitsunterschiedes eine völlige Trennung der Kristalle von dem anhaftenden Sirup nicht zu erzielen war, hinterließ nach dem Abspalten der Bromkampfersulfonsäure und dem Zerlegen des Goldsalzes nur inaktives Betain.

Der experimentelle Teil vorliegender Arbeit wurde im I. Chemischen Institut der Universität Berlin im November 1909 begonnen und im März 1911 zu Ende geführt.

An dieser Stelle möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Sr. Exzellenz dem Herrn Wirkl. Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. E. Fischer meinen ergebensten Dank aussprechen für die Anregung zu dieser Arbeit und für die wertvolle Unterstützung, die er mir stets bei ihrer Ausführung in reichem Maße zuteil werden ließ.

Lebenslauf.

Am 23. Juli 1888 wurde ich, Bernhard Albert Göddertz als Sohn des Kaufmanns Albert Göddertz und seiner Gattin Wilhelmine geb. Cammin zu Elberfeld geboren. Ich bin lutherischer Konfession. Durch Volksschule und Privatunterricht vorbereitet, besuchte ich von Ostern 1898 ab die Oberrealschule zu Elberfeld, die ich Ostern 1907 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Dann studierte ich zwei Semester in München und sechs Semester in Berlin Naturwissenschaften und legte im Jahre 1909 das anorganische und im November desselben Jahres das organische Verbandsexamen am I. Chemischen Institut ab.

Ich besuchte die Vorlesungen und praktischen Uebungen folgender Herren Professoren:

in München: v. Baeyer, Röntgen, Lindemann, Dimroth u. Oebecke;

in Berlin: E. Fischer, van't Hoff, Schwendener, Wehnelt, Blasius, Diels, Stock, Sachs, Riehl, Nernst u. Wichelhaus.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern bin ich zu Dank verpflichtet.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 6. Juli 1911.